

Systemische Therapie des Kolonkarzinoms

**NEW ENGLAND JOURNAL OF
MEDICINE**

Die Therapie fortgeschrittenerer Stadien von Karzinomen des Kolons und Rektums hat beachtliche Fortschritte gebracht, die sich in höheren Ansprechraten und im verlängertem medianem Überleben niederschlagen.

Das pathologische Stadium des Tumors bleibt beim Kolonkarzinom der wichtigste prognostische Indikator. Die letzte Dekade hat jedoch in der Therapie fortgeschrittener Dickdarmkarzinome dank ausgebauter Möglichkeiten kombinierter Behandlungen eindeutige Fortschritte erzielt, die sich in einer klinisch nützlichen Verlängerung der Überlebenszeit niederschlagen. Eine Metaanalyse von 13 prospektiven Studien mit systemischer Chemotherapie fand beispielsweise eine Verbesserung des 1-Jahres-Überlebens von 34 auf 50 Prozent und eine Verlängerung des medianen Überlebens um 3,7 Monate.

Fluoropyrimidine

Wirkungsmechanismus und Dosisschemata von Fluorouracil

Rückgrat der Chemotherapie bei kolorektalen Karzinomen ist Fluorouracil, ein fluoriniertes Pyrimidin. Es soll primär die

Thymidilatsynthese hemmen. Fluorouracil wird gewöhnlich zusammen mit Leukovorin (Folinsäure) verabreicht, einem reduzierten Folat, das die Bindung von Fluorouracil an die Thymidilatsynthese stabilisiert.

Die wichtigen Nebenwirkungen sind von der Verabreichungsform des Fluorouracils abhängig. Unter Dosierungsschemata, die ein Aufladen innerhalb von fünf konsekutiven Tagen durch Bolusinjektionen anstreben, sind Neutropenie und Stomatitis die häufigsten toxischen Effekte. Bei wöchentlichen Bolusgaben steht hingegen Diarrhö im Vordergrund. Die kontinuierliche intravenöse Applikation von Fluorouracil mittels portabler Infusionspumpe führt zu einer geringeren hämatologischen und gastrointestinalen Toxizität, ist aber häufiger von einem Hand-Fuss-Syndrom (palmo-plantare Erythrodysesthesie) begleitet. Heute wird prolongierten Infusionsschemata der Vorzug gegeben.

Orale Fluoropyrimidine

Orales Fluorouracil wird sehr erratisch resorbiert. Die Forschung hat daher Fluorouracil-Prodrugs gesucht und gefunden, die zuverlässiger resorbiert und dann erst metabolisch aktiviert werden.

Capecitabin (Xeloda®) wird enzymatisch in drei Schritten zu Fluorouracil umgebaut. Die Nebenwirkungen gleichen denen einer kontinuierlichen Fluorouracil-Infusion. In zwei randomisierten Studien wurde Capecitabin mit einem monatlichen Schema von Fluorouracil plus Leukovorin verglichen. Unter Capecitabin wurde eine mässige Verbesserung der objektiven Ansprechrate (von 15% auf 19 bis 24%) beobachtet, das mediane Überleben war jedoch nicht besser.

Insgesamt scheint Capecitabin als orale Monotherapie günstige Sicherheits-, Be-

Merkmale

- Fluorouracil ist unverändert Hauptpfeiler der systemischen Therapie beim Kolorektalkarzinom.
- Oxaliplatin und Irinotecan sind in Kombinationstherapien – sequenziell eingesetzt – beim metastasiertem Karzinom eindeutig wirksam.
- Monoklonale Antikörper bieten zusätzlichen Nutzen in fortgeschrittenen Tumorstadien.

quemlichkeits- und Kosten-Effektivitätsprofile zu haben, jedenfalls im Vergleich zu intravenösen Bolusinjektionen von Fluorouracil.

Adjuvante Therapie mit Fluorouracil

Während langer Zeit hielt man den Einsatz von Fluorouracil als adjuvante Therapie nach einer Resektion von Kolorektalkarzinomen des Stadiums II (T3 oder T4, negative Lymphknoten) beziehungsweise des Stadiums III (positive Lymphknoten) für ineffektiv. Heute glaubt man, dass die früheren Studien an zu kleinen Patientenzahlen und suboptimaler Therapieadhärenz litten. Zumindest haben besser konzipierte Studien im Stadium III gezeigt, dass adjuvant eingesetztes intravenöses Fluorouracil oder Fluorouracil plus Leukovorin den Outcome doch verbessert. Kontrovers bleibt die adjuvante Fluorouracil-basierte Chemotherapie aber beim

Systemische Therapie des Kolonkarzinoms

Stadium II. Zur Zeit wird daher von der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie eine routinemässige adjuvante Chemotherapie im Stadium II nicht empfohlen (rund 30% der Patienten erhalten sie auf Kosten der Medicare-Krankenversicherung trotzdem).

Regionale Therapie mit Fluorouracil

Lebermetastasen erhalten Blut überwiegend aus der Arteria hepatica, während das restliche Leberparenchym über die Pfortader versorgt wird. Die Infusion von Fluorouracil in die Leberarterie führt im Vergleich zur systemischen Applikation zu einer Verdoppelung der Ansprechraten. Bei stark fortgeschrittener Erkrankung konnte jedoch keine Verlängerung des Überlebens nachgewiesen werden, da hier oft noch zusätzliche, extrahepatische Metastasen vorliegen. Der praktische Wert dieses Vorgehens wird überdies begrenzt durch toxische Effekte wie chemische Hepatitis, Cholangitis und Katheterkomplikationen.

Irinotecan

Irinotecan (Campto®) übt durch Interaktion mit dem Enzym Topoisomerase I einen zytotoxischen Effekt aus, indem Brüche in der DNS initiiert werden. Auch Irinotecan ist ein Prodrug und wird in der Leber zur aktiven Form hydrolysiert. Dieser aktive Metabolit wird durch das Enzym UGT1A1 in eine inaktive, glukuronierte Form überführt und über Urin und Galle ausgeschieden. Toxische Effekte umfassen Diarrhö, Knochenmarkssuppression, Nausea, Erbrechen und Alopezie. Polymorphismen von UGT1A1 scheinen mit dem Ausmass der gastrointestinalen und der Knochenmarkstoxizität zu korrelieren. Pharmogenomische Studien widmen sich zur Zeit diesem Aspekt.

Irinotecan-Therapie beim metastasiertem Kolorektalkarzinom

Zwei randomisierte Studien mit Irinotecan-Monotherapie als Second-line-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden, die zuvor Fluorouracil erhal-

Trends beim medianen Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Kolonkarzinom

| Therapiemodalität | Medianes Überleben |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| vor jeglicher aktiver Chemotherapie | → 6 Monate |
| Fluorouracil | → 10–12 Monate |
| Fluorouracil und eine andere aktive zytotoxische Substanz (Irinotecan oder Oxaliplatin) | → 14–16 Monate |
| Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin (in Kombination oder sequenziell) oder zytotoxische Chemotherapie und Target-orientierte Therapie | → > 20 Monate |

ten hatten, zeigten eine Verlängerung des medianen Überlebens um zwei bis drei Monate im Vergleich zu supportiven Massnahmen allein oder zu Fluorouracil als kontinuierliche Infusion. Dabei erschien die Lebensqualität ähnlich oder besser.

In der Folge wurde Irinotecan in den USA und in Europa auch als Bestandteil einer Tripeltherapie zusammen mit Fluorouracil und Leukovorin als initiale Behandlung beim metastasiertem Kolorektalkarzinom multizentrisch untersucht. In beiden Studien zeigte die Dreierkombination doppelt so häufig eine Schrumpfung des Tumorumfanges um mehr als 50 Prozent als die Fluorouracil-Leukovorin-Kombination, und auch das mediane Überleben fiel um zwei Monate länger aus.

Die Tripeltherapie mit Irinotecan trägt jedoch ein höheres Risiko für eine klinisch signifikante Myelosuppression und Diarrhö. Anpassungen bei Dosierung und Verabreichungsschema haben diese First-line-Behandlungsmodalität jedoch besser verträglich gemacht.

Oxaliplatin

Oxaliplatin (Eloxatin®) ist ein Platinderivat der dritten Generation das DNS-Addukte bildet und eine zelluläre Apoptose induziert. Sowohl in präklinischen Modellen

als auch in klinischen Studien verhielten sich Fluorouracil und Oxaliplatin ausgeprägt synergistisch. Das Nebenwirkungsprofil von Oxaliplatin ist von demjenigen älterer Platinderivate verschieden. So sind Nierenfunktionsstörungen, Alopezie und ototoxische Effekte ungewöhnlich, hingegen sind Neuropathien häufig. Die meisten Patienten haben transiente Dysästhesien mit Taubheit oder Prickeln in den Händen und Füßen sowie oral und perioral, die durch tiefe Temperaturen verstärkt werden. Nach monatelanger Therapie können Patienten aber auch an einer kumulativen, dosisabhängigen Neuropathie leiden mit Dysästhesien und Parästhesie, die zwischen den Therapiezyklen persistieren, aber im Allgemeinen nach Therapieende abnehmen.

Oxaliplatin-Therapie beim metastasiertem Kolorektalkarzinom

Als Monotherapie hat sich Oxaliplatin beim metastatischen Tumorleiden als begrenzt wirksam erwiesen. Ein klinischer Nutzen ist hingegen in der Kombination mit Fluorouracil und Leukovorin (FOLFOX) dokumentiert. In randomisierten Studien zeigte FOLFOX konsistent bessere Resultate bei der Verlangsamung der Krankheitsprogression als die Fluorouracil-Leukovorin-Kombination allein.

Systemische Therapie des Kolonkarzinoms

Gibt es eine optimale First-line-Therapie bei Metastasen?

Verschiedene Studien haben versucht, Unterschiede in den Ansprech- und Überlebensraten zwischen Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Kombinationstherapien beim metastasiertem Kolorektalkarzinom herauszuarbeiten. Insgesamt handelt es sich um Studien mit relativ kleinen Patientenzahlen, die schwierig definitiv zu interpretieren sind. Man kann aber von einer Äquivalenz der Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Therapien ausgehen, sofern sie jeweils mit Fluorouracil/Leukovorin kombiniert werden.

Die optimale Sequenz dieser Chemotherapeutika bleibt nach Ansicht der amerikanischen Autoren zur Zeit unklar. Deshalb könnte sich die Wahl der initialen Therapie an den Begleiterkrankungen des individuellen Patienten ausrichten. Besteht beispielsweise schon eine Neuropathie, dürfte Irinotecan zunächst dem Oxaliplatin mit seinen potenziellen neurotoxischen Effekten vorzuziehen sein. Umgekehrt käme für einen Patienten mit bestehender Darmdysfunktion angesichts der gastrointestinalen Toxizität von Irinotecan zunächst eher Oxaliplatin in Frage. Die Exposition zu beiden Zytostatika irgendwann im Verlauf der Erkrankung ist nach bisherigen Erfahrungen mit einer Verlängerung des Überlebens assoziiert.

Oxaliplatin und Irinotecan in der adjuvanten Therapie

Die Integration von Irinotecan und Oxaliplatin in ein adjuvantes Therapieprogramm ist in mindestens vier Studien untersucht worden.

Eine Studie von Saltz und Kollegen umfasste über 1200 Patienten mit Stadium-III-Erkrankung, die entweder Fluorouracil plus Leukovorin allein oder zusammen mit Irinotecan erhielten. Nach einem medianen Follow-up von 2,6 Jahren hatte die Therapie unter Einschluss von Irinotecan keine Verbesserung bei Rezidivhäufigkeit und Gesamtüberleben gebracht, war aber von einem signifikant höheren Risiko von Diarrhö und Myelosuppression begleitet. Diese Be-

obachtung zeigt, dass positive Resultate bei fortgeschrittener metastatischer Erkrankung nicht ohne weiteres auf die adjuvante Therapie übertragen werden dürfen. Erfolgreich verlief hingegen eine europäische Studie bei 2200 Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium II und III, die entweder FOLFOX oder nur Fluorouracil als Infusion zusammen mit Leukovorin erhielten. Hier hatte die mit FOLFOX behandelte Gruppe eine grössere Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben (76% vs. 69%, $p < 0,001$), wobei der Unterschied im Stadium III ausgeprägter war (70% vs. 61%, $p = 0,002$). Bisher wurde jedoch noch nicht gezeigt, dass FOLFOX einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben bietet. Wichtigste Nebenwirkung von FOLFOX war die periphere Neuropathie, von der 92 Prozent betroffen waren (in 12 Prozent von starker Ausprägung, die die Alltagsaktivitäten beeinträchtigte). Die neurotoxischen Effekte waren im Allgemeinen reversibel: 18 Monate nach Therapieabschluss waren 76 Prozent frei von neurologischer Beeinträchtigung, und nur 4 Prozent hatten mässige oder schwerere Residuen.

Target-orientierte Therapien

Die Identifikation molekularer Eigenschaften auf der Oberfläche von Tumorgewebe erlaubt Therapien, die sich präzise auf dieses Ziel («target») richten. Zur Zeit stehen beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom zwei monoklonale Antikörper zur Verfügung, von denen sich einer gegen den Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor richtet und der andere gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor, ein lösliches Protein, das für die Angiogenese wichtig ist.

Cetuximab

Der EGF-Rezeptor findet sich auf normalen Epithelien, wird aber in gewissen Tumoren überexprimiert. Diese Überexpression korreliert beim Dickdarmkrebs mit einer schlechteren Prognose. Cetuximab (Erbix®) richtet sich gegen den extrazellulären Anteil des Rezeptors und ist zugelassen für die Therapie des metastasierten

Kolorektalkarzinoms in Kombination mit Irinotecan, wenn Irinotecan allein versagt hat. Aus präklinischen Studien ist eine therapeutische Synergie zwischen Cetuximab und Irinotecan bekannt, die auch bei Tumorzellen bestehen kann, die auf Irinotecan resistent sind. Mit der Kombination lassen sich etwa doppelt so hohe Ansprechraten erzielen wie mit Cetuximab allein (23% vs. 11%). Die Nebenwirkungen sind eher gering ausgeprägt; am häufigsten sind ein akneähnlicher Ausschlag sowie eine trockene, rissige Haut. Dieser Ausschlag ist bei fast allen Behandelten bis zu einem gewissen Grad zu beobachten. Ausbildung und Schweregrad der Hautveränderung scheinen mit der Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Ansprechens zu korrelieren, wobei der Mechanismus unbekannt bleibt. Hypersensitivitätsreaktionen auf die Infusion sind mit 3 Prozent seltener.

Bevacizumab

Die tumorinduzierte Angiogenese ist ein viel versprechender Therapieansatzpunkt. Bevacizumab (Avastin®) ist ein humanisierter Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor, der neuerdings in Kombination mit intravenösem Fluorouracil als Erstlinien-Therapie beim metastasiertem Karzinom zugelassen ist. Zusätzlich zu FOLFOX bewirkte Bevacizumab eine Verlängerung des medianen Überlebens bei Patienten, die zuvor schon Irinotecan erhalten hatten. ●

Meyerhardt Jeffrey A., Mayer Robert J. (Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston/USA): Systemic therapy for colorectal cancer. NEJM 2005; 352: 476–487.

Halid Bas

Interessenkonflikte: Die Autoren deklarieren Vortrags- und Beratungshonorare mehrerer grosser Pharmafirmen.